

Jaana Vironen ja Hannu Paajanen

Nivustyräleikkauksen jälkeinen kipu – haaste kirurgille

Muutamalle prosentille potilaista jää nivustyräleikkauksen jälkeen normaalia elämää haittaava kiputila. Neuropaattiseen kipuun liittyy tuntohäiriöitä, nosiseptiiviseen kipuun taas paikallisia oireita ilman tuntohäiriöitä. Kivut voivat hävitä 1–2 vuodessa, joten jos oireet ovat siedettävät, uuteen kirurgiseen toimenpiteeseen ei yleensä kannata kiirehtiä. Konservatiivinen hoito asianmukaisin kipulääkityksin ja paikallisin puudutus- tai glukokortikoidihoidoin riittää useimmiten rauhoittamaan oireet. Avainasemassa on kipujen ehkäiseminen. Tyrädiagnostiikan tulee olla asianmukaista, oireettomia tyräpotilaita ei aina kannata leikata ja leikkaustekniikan pitää olla hyvä. Ennen leikkausta poikkeavan kivuliaat potilaat ovat alttiita kroonisen kiputilan synnylle, ja todennäköisesti tällöin kivun on alun perin aiheuttanut muu syy kuin tyrä. Potilaalla saattaa myös olla alttius poikkeavaan kipuherkkyyteen.

Nivustyräleikkaus on yksi yleisimmistä kirurgisista toimenpiteistä kaikkialla maailmassa. Suomessa niitä tehdään vuosittain yli 12 000. Yleisyyden takia toimenpiteen onnistumisella tai siihen liittyvillä komplikaatioilla on suuri sosioekonominen merkitys. Suomessa nivustyräkorjauksista noin 80 % on avoimia verkkoavusteisia toimenpiteitä (kuten Lichtensteinin leikkaus), 10 % tähtäyksellisiä korjauksia ja 5–10 % ommelaineella ilman verkkoa tehtäviä korjauksia (esimerkiksi lasten nivustyrät) (1).

Verkon käyttö vähentää nivustyrän uusiutumisia 20 %:sta 1–5 %:iin, mutta leikkausalueen krooniset kivut ovat tekniikoiden hioutumisesta huolimatta edelleen melko tavallisia. Pohjoismaisten tyrärekisterien ja monikeskustutkimusten mukaan lieviä kipuja tai poikkeavia tuntemuksia esiintyy noin 10–30 %:lla potilaista, mutta vaikeat elämänlaatua tai työkykyä heikentävät nivuskiputilat ovat onneksi selvästi harvinaisempia (noin 1–3 %) (2–5). Vaikeiden kiputilojen hoito on suunniteltava yksilöllisesti.

Miksi nivusalue kipuillee?

Leikkauksenjälkeinen kudосkipu voi olla neuropaattista hermon vauriosta johtuvaa tai nosiseptiivistä kudосärsytyksestä johtuvaa kipua

(**TAULUKKO 1**). Nivustyräleikkauksen jälkeiseen kipuun kuuluneen useimmiten molempia komponentteja, ja sen syy on monitahoinen (6,7). Osa potilaista on saatettu leikata myös tyrän kaltaisten oireiden takia, mutta taustalla onkin ollut muu kipua ylläpitävä poikkeavuus kuin tyrä (esimerkiksi lonkan nivelrikko). Ilman verkkoa tehtäviin ommelplastioihin liittyy paljon kipua aiheuttavaa kudосkiristystä ja -jännitystä, mutta kipuongelmasta ei ole täysin päästy eroon, vaikka verkolla tehtävä korjaus on kiristyksetön.

Nosiseptiivinen, ei-neuropaattinen kipu sijaitsee useimmiten häpyluun nurkassa (7). Potilas voi aistia kivun laaja-alaisena nivuskipuna, mutta tarkalla palpaatiolla löydetään yleensä hyvinkin selvä kipupiste. Sen syyksi on usein ajateltu syvälle luun pintaan ulottuvaa verkon kiinnitysommelta, mutta omien kokemustemme mukaan vastaavaa kiputilaa esiintyy myös sellaisilla potilailla, joiden verkkoa ei ole kiinnitetty ompelein. Tällaista periostitis pubis -tyyppistä kipua tavataan myös potilailla, joita ei ole koskaan leikattu nivustyrän takia. Ei-neuropaattista kipua saattaa aiheuttaa myös tyrän uusiutuma, verkon kutistuminen arpireaktion seurauksena tai tulehdusprosessi verkon ympärillä. Kivekseen säteilevä kipu voi johtua siemennuoran (funiculus spermaticus) ympärille leikkauksen jälkeen kehittyneistä arpimuutoksista, joihin

saattaa liittyä muun muassa laskimovirtauksen häiriöitä, siemennuoran kiertymistä tai siemenjohtimen (vas deferens) ahtaumaa (7,8).

Neuropaattinen kipu. Nivuskanavan läheisyydessä kulkee kolme hermoä, suoliluu-nivusher-
mo (n. ilioinguinalis), suoliluu-alavatsaher-
mo (n. iliohypogastricus) ja genitaali-reisiher-
mon (n. genitofemoralis) genitaalihaara (ramus
genitalis), jotka voivat vaurioitua toimenpi-
teessä. Tähyystysleikkauksissa lisäksi genitaali-
reisihermon reisihaara ja reiden ulommainen
ihohermo (n. cutaneus femoris lateralis) ovat
toimenpidealueella.

Hermovauriota seuraavassa neuropaattises-
sa kivussa tuntoaisti toimii poikkeavasti, joten
oireina voivat olla paitsi jatkuva kipu, myös
sähköiskumaiset tuikkaavat kivut tai allodynia
eli normaalisti kivuttoman ärsykeen muuntu-
minen kivuksi. Vaurioituneen hermon alueella
tuntoaisti voi olla herkistynyt tai heikentynyt
(**KUVA 1**). Neuropaattinen kipu säteilee joskus
proksimaalisesti hermon kulkureittiä pitkin
kylkeen.

Viiveellä alkava nivuskipu. Joskus nivus-
kipu ilmaantuu pitkän ajan kuluttua leikkauk-
sesta. Silloin kipu on diagnostinen ongelma
aivan samalla tavalla kuin nivuskipu ilman
edeltävää tyräleikkausta. Tyrän uusiutuminen
voi oireilla kipuna, joten se on ensimmäisenä
suljettava pois. Kliininen tutkimus ja oireiden
kartoitus on tehtävä tarkkaan, sillä kaikukuvaus
ei riitä sulkemaan pois tai varmistamaan tyrän
uusiutumista. Kaikukuvausta ei oikeastaan kan-
nataisi käyttää lainkaan nivuskivun syyn selvit-
elyssä. Magneettikuvaus on selvästi luotetta-
vampi erilaisten kivun syiden kartoittamisessa,
mutta myös siinä näkyvät muutokset voivat olla
oireettomia sattumalöydöksiä. On siis tarkkaan
pohdittava, sopivatko kuvantamislöydökset,
kliininen kuva ja oireet yhteen.

Leikkausalueen arpikudos tai verkko voivat
venyttää lähellä kulkevaa hermoä etenkin, jos
vatsanpeitteet venyvät painon lisääntymisen
myötä. Tämä ei kuitenkaan ole kovin todennä-
köinen syy, jos potilaan leikkausalue on ollut
leikkauksen jälkeen pitkään oireeton ja leik-
kauksesta on kulunut paljon aikaa. Nivuskivun
taustalla voi olla monia aiempaan leikkaukseen
liittymättömiä syitä (**TAULUKKO 2**) (6,9).

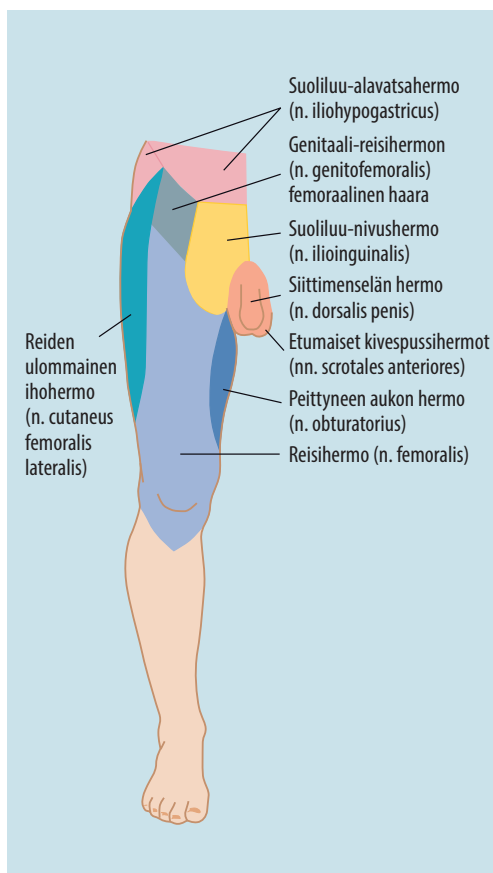
TAULUKKO 1. Nosiseptiivisen ja neuropaattisen kivun
tyypilliset piirteet.

Nosiseptiivinen kipu

Tylppä, jomottava
Koko nivusalue
Tarkka kipupiste usein häpyluun kulmassa
Ei säteilykipuä
Ei asentoriippuvaista
Rasitus voi pahentaa

Neuropaattinen kipu

Sähköiskumainen, polttava
Kipuvaste normaalisti kivuttomaan ärsykkeeseen
Säteily hermon kulkureitille (kivespussi tai häpyhuuli,
reiden yläosa)
Tuntopuutokset tai -häiriöt (hypestesia tai hyperestesia)
Asentoriippuvainen (venytys, kiertoilike, lonkan ojennus)
Liipaisinpiste, positiivinen Tinelin koe



KUVA 1. Nivuksen hermojen hermotusalueet iholla.

TAULUKKO 2. Nivuskivun tyypillisimmät syyt, jotka eivät johdu nivustyrästä tai leikkauksen jälkitilasta.

Lähentäjälihaksen jänteen kiinnityskohdan vaurio tai ärsytys
Muu lihasinsertiokipu, osteitis pubis (erityisesti urheilijoilla)
Lonkan nivelrikko, ahtaan lonkan oireyhtymä, lonkan limapussin tulehdus
Alaselkä- tai risti-suoliluunivelperäinen säteilykipu
ACNES (vatsanpeitteiden hermojen pinne- tai venytyskipu, anterior cutaneous nerve entrapment syndrome)
Endometriosi
Pfannenstieliin viillon arven kiputila
Eturauhas- tai virtsarakkoperäinen syy (esimerkiksi syövät)

Voiko kirurgi vähentää leikkauksen jälkeistä nivuskipuriskiä?

Leikkaustekniikka on tärkeä. Leikkauksessa kudosten käsittelyn tulee olla tarkkaa ja huolellista, ja hermojen kulkureitit tulee tuntea hyvin. Hermojen irrottaminen luonnolliselta alustalta häiritsee niiden verenkiertoa ja altistaa ne arpeutumiselle ja suoralle kontaktille verkon kanssa. Verkon kiinnityksessä varotaan myös hermon joutumista ompeleeseen tai muuten puristukseen. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että nivusverkko voidaan kiinnittää ”kevyemmin” sulavilla ompeleilla tai kudosiimalla tai käyttämällä itsestään kiinnittyvää verkkoa (5). Näin voidaan välttää ompeleisiin liittyvä riski. Jos nivushermo on selkeästi tiellä, se tulee mieluummin katkaista ja antaa sen pään vetäytyä lihaksen sisään kuin jättää hermo hakauksen verkon kanssa (10).

Kroonisen kivun riski suurenee myös, jos potilaalla on ollut haavakomplikaatioita, esimerkiksi huomattava verenpurkauma tai infektio (11,12). Kun kirurginen tekniikka on hyvä, ei verkon valinnalla tai leikkaustavalla (avotai tähytysleikkaus) liene suurta merkitystä myöhemmälle nivuskipujen ilmaantumiselle (5,11,13,14).

Potilasvalinta. Aikuisen vähäoireinen tai oireeton pieni nivustyrä on joskus viisainta jättää leikkaamatta. Miespotilaita on hyvä informoida siitä, että pienen, oireettoman nivustyrän kureutumisen riski (0,5–2 %) on selvästi pie-

nempi kuin leikkaukseen liittyvien komplikaatioiden (esimerkiksi haavataulehdus, seroomat, kookkaat hematoomat ja virtsaamisvaikeudet) ja pitkittyneiden kipuoireiden riski. Jonkinlaisia toipumista pitkittäviä komplikaatioita on raportoitu esiintyvän jopa yli 20 %:lla ja kroonisesta kipua 2–30 %:lla potilaista (15). Monimuuttajatutkimukset ovat osoittaneet, että kroonisesta nivuskipua esiintyy hieman muita herkemmin nuorilla tyräpotilailla, naisilla ja uusiutuneiden tyrrien takia leikatuilla (11,12).

Erityisen suuri kivun pitkittymisen riski on potilailla, joiden leikkausta edeltävä nivuskipu on ollut kipujanalla (visual analog scale, VAS) voimakasta eli yli 3 (asteikko 1–10) (3,16,17). Tyrään liittyvä kipu on tyypillisesti lievää tai kohtalaista ja liittyy erityisesti fyysiseen aktiivisuuteen. Jatkuva voimakas kipu ei ole luonteenomaista tyrälle, ellei kyseessä ole kureutunut tyrä, joten intensiivisesti kipuilevaa potilasta ei pidä leikata ilman tarkkoja diagnostisia selvittelyjä.

Nivuskipupotilaan kliininenkin tyrä voi olla oireeton sattumalöydös, ja kivun takana saattaa olla muita syitä (**TAULUKKO 2**). Erityisen suuressa riskissä joutua väärin perustein leikatuiksi ovat nivuskipupotilaat, joiden tyrä on nähty vain kaikukuvauksessa ilman kliinistä tyrälöydöstä. Kannattaa miettiä ja tarvittaessa kuvantamalla varmistaa, onko loogisempi selitys kivulle esimerkiksi poikkeavaan tai toistuvaan rasitukseen liittyvä jänteiden insertiokipu, jokin revähdyshäiriö tai lonkka- tai selkäperäinen vaiva (esimerkiksi lonkan nivelrikko tai spinaalistennoosi).

Pitkittyntä lanneselkäkipua potevista kolmasosan kivussa on neuropaattinen komponentti ja kipu voi säteillä nivuseen. Selän, lonkan ja nivuksen kohdennetut magneettikuvaukset voivat auttaa diagnostiikassa, kunhan kysymyksenasettelu on tarkka: radiologin pitää tietää, minkälaiseen oireeseen etsitään syytä. Jos kiputunteukset todella liittyvät tyrään, korostetun hyvän kivunhoito on tarpeen ennen leikkausta ja sen jälkeen.

Voimakas tai sietämätön kipu välittömästi leikkauksen jälkeen on myös kivun pitkittymisen riskitekijä (3). Välitön uusintaleikkaus tarvitaan, jos potilaalla todetaan merkittävä he-

matooma, hermosärkyyn viittaavaa kipusäteilyä tai kudosiskemioepäily (kiristävät ompeleet, laskimoverenkierron häiriö, kiveksen verenkiertohäiriö). Jos taas kyseessä on potilaan kipuherkkyys, hyvän kivunhoidon merkitys korostuu jälleen.

Leikkauksenjälkeisen nivuskivun hoitolinjat

Nivuskipu häviää sekä avo- että tähystysleikkauksen jälkeen tavallisesti 1–2 viikossa. Joskus kivulias aika voi venyä useisiin viikkoihin, etenkin jos leikkausalueella on runsaasti verenvurkaumaa tai leikkaushaava on tulehtunut. Tilanne hoidetaan tavanomaisin kipulääkkein, tarvittaessa haavan paikallishoidoin ja jatkamalla sairauslomaa tarpeen mukaan. Normaaliin liikkumiseen palaamiseen, kipulääkkeiden turvinkin, kannattaa rohkaista.

Jos nivuskipu (VAS > 3) jatkuu yli 3(–6) kuukautta primaarileikkauksen jälkeen, kyseessä on krooninen kiputila (6,7). Sen hoito voi olla varsin hankalaa, mutta kansainvälisissä asiantuntijakokouksissa on pyritty laatimaan hoitoalgoritmeja olemassa olevan tiedon pohjalta (18,19). Ensisijaisesti pitkittynyttä kipua tulee hoitaa kipulääkkeillä, tarvittaessa neuroopaattisen kivun lääkityksellä, esimerkiksi pregabaliinilla. Jos kipu häiritsee lääkkeitä huolimatta normaalielämää, kannattaa kokeilla paikallisia ruiskeita. Kipualueen voi tarkentaa sormella koputtelemalla, ja siihen voi ruiskuttaa 4–5 ml puudutusainetta ja 1–2 ml glukokortikoidia ihonalaiskudoksen alle lihakseen tai luukalvon lähelle (KUVA 2). Jos halutaan puuduttaa laajempi alue nivushermosten alueelta, voidaan ruiske antaa proksimaalisemmin (KUVA 3). Jos kipu häviää heti puudutusruiskeen jälkeen, neula on osunut oikeaan kohtaan. Puudute- ja glukokortikoidisekoitusruiskeen voi uusia 3–4 viikon välein muutaman kerran.

Suurin osa kiputiloista vaikuttaa kokemuksemme mukaan paranevan konservatiivisella hoidolla. Pieni osa vaikeita kroonisia nivuskipuja kokevista hyötyy uusintaleikkauksesta, mutta yleensä kannattaa odottaa vähintään 6–12 kuukautta ennen uuteen leikkaushoitoon päättymistä (19). Vakiintunutta leikkaushoitoa



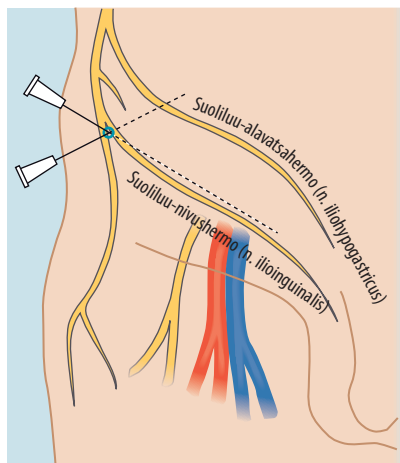
KUVA 2. Tyypillinen kipualue osteitis pubis -oireessa. Puudute-glukokortikoidiseos (nuoli) ohjataan luukalvon tuntumaan: kun neula kohtaa luupinnan, sitä vedetään hieman ulos ennen lääkkeen ruiskuttamista. Toimenpide voidaan hyvin tehdä yleislääkärin vastaanotolla.

ei ole, joten kirurgia kannattaa keskittää ongelmaan perehtyneille.

Suositelluin toimintatapa on verkon poistaminen samaa reittiä kuin se on laitettukin, jolloin samalla katkaistaan ainakin ne hermot, jotka ovat verkon välittömässä läheisyydessä ja löydettävissä (6,9,18–21). Leikkaushoito parantaa vaikean kivun noin 60–80 %:ssa tapauksista (20,21). Yllättävää on, ettei uutta tyrää tule kuin vajaalle puolelle potilaista. Mahdollinen tyrän uusiutuma kannattaa korjata eri tekniikalla (avoin vs tähystys) kuin ensimmäinen leikkaus tehtiin.

Ydinasiat

- ▶ Paras leikkauksenjälkeisen kivun hoito on kivun ehkäiseminen.
- ▶ Leikkauksenjälkeisen nivuskivun hoito on 6–12 kuukauden ajan konservatiivista.
- ▶ Uusi leikkaus nivuskivun hoitona on harvittava potilaskohtaisesti.
- ▶ Muut nivuskivun syyt on suljettava tarkasti pois.



KUVA 3. Puudutepistospaikka (X) on noin 3 cm keskelle ja alaspäin suoliluun etukärjen (spina iliaca anterior) kohdasta, jos halutaan puuduttaa nivusalueen hermot. Puudute pistetään lihaksen pintaan (lihaskalvon alle), jolloin se leviää hermojen kulkureitille.

Lopuksi

Krooninen nivuskipu tyräleikkauksen jälkeen on aina haaste niin yleislääkärille kuin leikkausalueen kirurgillekin. Diagnoosia tehtäessä tulee suorittaa tarkka kliininen tutkimus ja oirekysely, sulkea pois tyrän uusiutuma ja huomoida muut nivusalueen kiputilojen syyt. Kivun hoito kannattaa aina aloittaa ripeästi. Pitkäkestoinen vaikea kipu voi johtaa elinikäiseen kiputilaan, alueelliseen kipuoireyhtymään (CRPS).

Analysoimme kansallisen Potilasvakuutuskeskuksen aineiston vuosilta 2003–2007 (1). Yli 55 000 nivustyräleikkauksesta tehtiin rekisteriin 250 valitusta, ja krooninen kipu oli yleisin valituksen syy. Tässäkin aineistossa yliedustettuina olivat potilaat, joiden kipu oli ollut voimakasta tai häiritsevää jo ennen leikkausta. Kirurgikoulutuksessa tulee panostaa leikkausteknisen osaamisen lisäksi myös nivuskivun erotusdiagnoosiin osaamiseen, jotta krooniset nivuskipuongelmat saadaan minimoitua. ■

JAANA VIRONEN, dosentti, osastonylilääkäri
HUS Vatsakeskus

HANNU PAAJANEN, professori, ylilääkäri
Mikkelin keskussairaala

SIDONNAISUUDET

Jaana Vironen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kebomed, HUS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Kebomed, Medtronic)

Hannu Paajanen: Apuraha (B.Braun), luento-/asiantuntijapalkkio (B.Braun)

VASTUUTOIMITTAJA

Ville Sallinen

SUMMARY

Chronic pain after hernia surgery – a challenge to treat

After an inguinal hernia repair, a few percent of the patients suffer from debilitating inguinal pain. Since chronic pain may resolve within 1–2 years, it is not advisable to rush to surgical treatment. Conservative management with painkillers and injections of local anesthetics is the first-line treatment. Prevention is, however, the best treatment. The surgical technique must be immaculate, symptomless inguinal hernia patients are better left unoperated and hernia diagnostics must be accurate. High preoperative pain level is a risk factor for chronic pain – possibly because some patients are sensitive to pain, or something else than hernia causes the groin pain.

KIRJALLISUUTTA

1. Paajanen H, Scheinin T, Vironen J. Commentary: nationwide analysis of complications related to inguinal hernia surgery in Finland: a 5 year register study of 55,000 operations. *Am J Surg* 2010; 199:746–51.
2. Bay-Nielsen M, Perkins FM, Kehlet H. Pain and functional impairment 1 year after inguinal herniorrhaphy: a nationwide questionnaire study. *Ann Surg* 2001;233: 1–7.
3. Olsson A, Sandblom G, Fränneby U, ym. Impact of postoperative complications on the risk for chronic groin pain after open inguinal hernia repair. *Surgery* 2017; 16:509–16.
4. Bringman S, Wollert S, Osterberg J, ym. Three-year results of a randomized clinical trial of lightweight or standard polypropylene mesh in Lichtenstein repair of primary inguinal hernia. *Br J Surg* 2006; 93:1056–9.
5. Rönkä K, Vironen J, Kössi J, ym. Randomized multicenter trial comparing glue fixation, self-gripping mesh, and suture fixation of mesh in Lichtenstein hernia repair (Finn-Mesh Study). *Ann Surg* 2015; 262:714–9.
6. Nguyen D, Amid P, Chen D. Groin pain after inguinal hernia repair. *Adv Surg* 2016;50: 203–20.
7. Loos MJ, Roumen RM, Scheltinga MR. Classifying post-herniorrhaphy pain syndromes following elective inguinal hernia repair. *World J Surg* 2007;31:1760–5.
8. Rönkä K, Vironen J, Kokki H, ym. Role of orchiectomy in severe testicular pain after inguinal hernia surgery: audit of the Finnish Patient Insurance Centre. *Hernia* 2015;19:53–9.
9. Andresen K, Rosenberg J. Management of chronic pain after hernia repair. *J Pain Research* 2018;11:675–81.
10. Alfieri S, Rotondi F, Di Giorgio A, ym. Influence of preservation versus division of ilioinguinal, iliohypogastric, and genital nerves during open mesh herniorrhaphy: prospective multicentric study of chronic pain. *Ann Surg* 2006;243:553–8.
11. Pierides GA, Paajanen HE, Vironen JH. Factors predicting chronic pain after open mesh based inguinal hernia repair: a prospective cohort study. *Int J Surg* 2016; 29:165–70.
12. Matikainen M, Aro E, Vironen J, ym. Factors predicting chronic pain after open inguinal hernia repair: a regression analysis of randomized trial comparing three different meshes with three fixation methods (Finn-Mesh Study). *Hernia* 2018. DOI: 10.1007/s10029-018-1772-6.
13. Paajanen H. A single-surgeon randomized trial comparing three composite meshes on chronic pain after Lichtenstein hernia repair in local anesthesia. *Hernia* 2007;11: 335–9.
14. Singh AN, Bansal VK, Misra MC, ym. Testicular functions, chronic groin pain, and quality of life after laparoscopic and open mesh repair of inguinal hernia: a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2012;26:1304–17.
15. Mizrahi H, Parker MC. Management of asymptomatic inguinal hernia: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 2012; 147:277–81.
16. Mitura K, Smietanski M, Koziel S, ym. Factors influencing inguinal hernia symptoms and preoperative evaluation of symptoms by patients: results of a prospective study including 1647 patients. *Hernia* 2018;22: 585–91.
17. Hout van L, Bökkerink W, Ibelings M, ym. Outcomes of surgery on patients with a clinically inapparent inguinal hernia as diagnosed by ultrasonography. *Hernia* 2018; 22:525–31.
18. Alfieri S, Amid P, Campanelli G, ym. International guidelines for prevention and management of postoperative chronic pain following inguinal hernia surgery. *Hernia* 2011;15:239–49.
19. Lange J, Kauman R, Wijsmuller A, ym. An international consensus algorithm for management of chronic postoperative inguinal pain. *Hernia* 2015;19:33–43.
20. Zwaans WA, Perquin CW, Loos MJA, ym. Mesh removal and selective neurectomy for persistent groin pain following lichtenstein repair. *World J Surg* 2017;41:701–12.
21. Slooter GD, Zwaans WAR, Perquin CW, ym. Laparoscopic mesh removal for otherwise intractable inguinal pain following endoscopic hernia repair is feasible, safe and may be effective in selected patients. *Surg Endosc* 2018;32:1613–9.
22. Anttinen M, Paajanen H. Kroonisen nivus-kivun monet kasvot – harvinaisuudetkin muistettava. *Duodecim* 2014;130:1940–3.